

Organ preserving treatment in rectal cancer

Citation for published version (APA):

Hupkens, B. J. P. (2019). Organ preserving treatment in rectal cancer: patient selection – quality of life – costs. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Optima, Rotterdam.
<https://doi.org/10.26481/dis.20191129bh>

Document status and date:

Published: 01/01/2019

DOI:

[10.26481/dis.20191129bh](https://doi.org/10.26481/dis.20191129bh)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

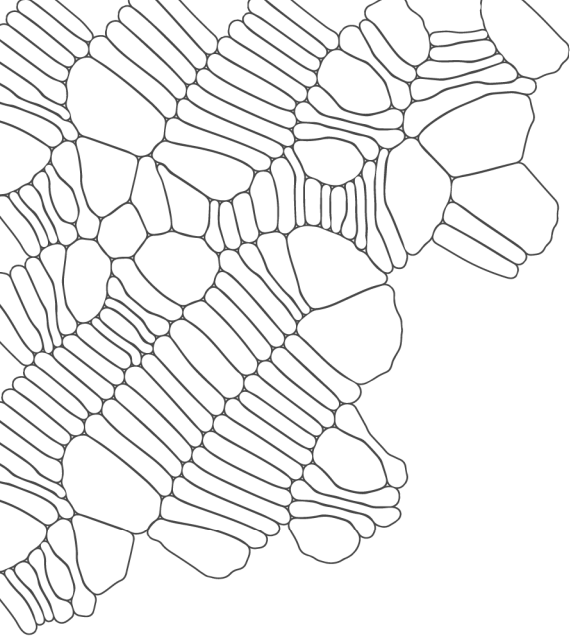
www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

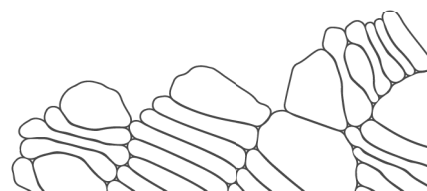
repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.



Chapter 9

Summary



Summary

Patients with locally advanced and distal rectal cancer are often treated with long course chemoradiation (CRT), followed by a waiting period prior to surgery. In 10-20% of the patients treated with CRT, the definitive histology shows a pathological complete response (pCR). These patients can be treated with an organ saving policy, the so-called watch-and-wait policy (W&W). These patients enter a stringent follow-up protocol instead of surgery. Several reported series show good oncological results for these patients. However, there are still several remaining questions regarding the W&W policy.

The aims of this thesis are: (**chapter 2**) to evaluate if it is oncologically safe to extend the observation period after CRT to increase the number of patients who can be included in the W&W group; (**chapter 3**) to evaluate the diagnostic performance of follow-up MRI for the detection of local recurrences of rectal cancer after transanal endoscopic microsurgery (TEM); (**chapter 4**) to compare quality of life between patients following a W&W policy to patients treated with standard treatment (CRT and surgery); (**chapter 5**) to assess the impact of chemoradiotherapy on anorectal function in patients included in the W&W-group; (**chapter 6**) to validate the Dutch translation of the Low Anterior Resection Syndrome (LARS) score in Dutch rectal cancer patients, and (**chapter 7**) to assess the hospital costs and oncological outcome of the rectal cancer treatment between W&W patients and standard care (CRT and surgery).

Part I – patient selection and follow-up

Due to an increased interest in the W&W-policy, more patients have a re-evaluation with MRI and endoscopy after chemoradiation. Some patients have a very good response, with however still some minor or equivocal findings on endoscopy and MRI, a so-called 'clinical near complete response (near cCR)'. Because of the favourable experience with typical complete responders, patients with a near cCR are increasingly considered for organ preservation as well. Patients with a near cCR can be treated either with a local excision, or an extended observation period, or surgical treatment. With a second assessment after 6-12 weeks, patients with a near cCR can develop a clinical complete response (cCR).

In **chapter 2** we assessed whether patients with a near complete response that progresses to a complete response have an impaired oncological outcome with a W&W-policy when compared to complete responders at the first restaging.

We followed 170 patients, of which 102 patients had a cCR after CRT and entered the W&W immediately (W&W1). Of the 68 patients with a near cCR, 19 patients underwent TEM-surgery and 49 patients opted for second restaging after 6-12 weeks. 44/49 (90%) of these patients showed a cCR at the second restaging and entered the W&W2. Patients in the W&W2 showed a non-significant increase in local regrowth rate, without impact on the overall survival after two years. Therefore, it seems fair to extend the observation period rather than to proceed to surgery in patients with a near complete response.

Transanal endoscopic surgery (TEM) is used for the treatment of adenomas and some early rectal cancers. Recently, TEM has also been proposed as an alternative for total mesorectal excision (TME) in small residual tumours after neoadjuvant treatment, in line with the increasing interest for organ preservation after neoadjuvant treatment. This increased indication to use TEM stresses the need for an accurate follow-up tool to assess local status and to identify both luminal and nodal recurrences. Therefore, the aim of **chapter 3** was to evaluate the diagnostic performance of follow-up MRI for detection of local recurrence of rectal cancer after TEM.

Two expert readers evaluated 293 MRIs of 81 patients who underwent TEM. 18 patients developed a local recurrence. Areas under the curve (AUC) and reproducibility were moderate too good for recurrence detection and increased during follow-up. We concluded that follow-up with MRI after TEM for rectal cancer is feasible.

Part II – quality of life and functional outcome

In **chapter 4** quality of life (QoL) of the W&W-policy is compared to the standard treatment of locally advanced rectal cancer (chemoradiation and surgery). The main goal of the W&W-policy is an anticipated improved quality of life and functional outcome compared to a TME, while maintaining a good oncological outcome.

The study population of the matched controlled multicentre study consisted of two groups: 41 patients were included in a W&W-policy and 41 were included patients after chemoradiation and TME. Patients were matched on sex, age,

tumour stage and tumour height. Patients were disease-free at moment of recruitment and had at least two years of follow-up. The QoL was measured by validated questionnaires. The SF-36 and EORTC QLQ-C30 were used to measure general QoL, the EORTC QLQ-CR38 for disease specific QoL, the Vaizey- and LARS-score for defecation problems, IIEF and FSFI for sexual problems and the IPSS for urinary dysfunction. Patients who were followed in a W&W-policy had a better QoL on almost all domains, compared to patients treated with CRT and TME. However, chemoradiation therapy on its own is not without long term side-effects, as one third of the watch-and-wait-patients suffered from major LARS symptoms.

It is known that CRT in rectal cancer patients may impair the bowel function. In patients treated with CRT and surgery it is not possible to distinguish if the dysfunction is caused by radiation from that caused by surgery. Also, we don't know whether there is a relationship between the severity of anorectal dysfunction and the radiotherapy dose. W&W-patients have only undergone CRT and are therefore the ideal group to assess the morbidity of CRT alone. In **chapter 5** we assessed whether there is a relation between the long-term anorectal function and the radiotherapy doses.

The long-term anorectal function was assessed by using the LARS score, Vaizey questionnaire and manometry. The radiotherapy dose was assessed using radiotherapy dose-volume histogram parameters of the rectum and anal sphincter complex.

Thirty-three patients were included in this analysis, with a median follow-up of 37 months. There was a trend for an association of a higher dose to the sphincter complex (D_{max} , V_{30Gy} , V_{35Gy} , V_{40Gy}) and a worse Vaizey incontinence score and for the association of a high D_{mean} of the anal sphincter complex and a worse LARS outcome. The most frequent complaints were clustering and faecal urgency. Regarding the radiotherapy dose on the rectum, the V_{35Gy} and V_{40Gy} were related to higher Vaizey scores. There were no relations found between the dosimetric parameters and anorectal sensory function (first sensation (FS), first urge to defecate (FUTD), and maximal tolerable volume (MTV)). All dosimetric parameters of the anal sphincter complex, except for V_{50Gy} , were positively correlated with mean squeeze pressure (MSP), showing that a higher dosis of radiotherapy leads to an impaired functional outcome. The outcomes of the present study should be interpreted with care. The analyses were based on a relatively small group of patients, which made it impossible to do subgroup analyses. There is only information at one single time point and there is no

validated questionnaire available assessing functional outcome in W&W patients.

Despite these limitations, this is the first study to explore the specific effects of (chemo)radiation in W&W patients on the anorectal function. It is important to understand these mechanisms as it will be anticipated that more and more patients will be offered an organ preserving treatment in the future. Together with the oncological data, it is important to discuss functional outcome with patients as well. This information may help patients to cope better with post treatment recovery.

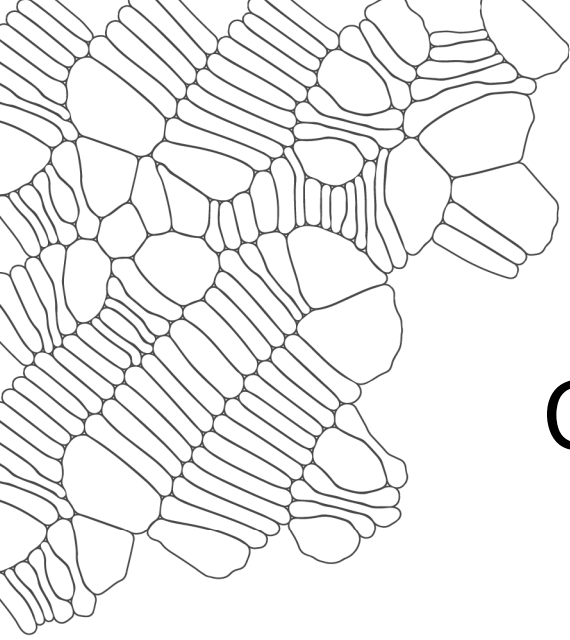
Nowadays, still the majority of patients with rectal cancer is treated with sphincter-sparing surgery, a low anterior resection (LAR). It is known that 50-90% of these patients had at least some degree of bowel dysfunction after surgery. This is called the Low Anterior Resection Syndrome (LARS), including incontinence for faeces and/or flatus, constipation, urgency, fragmentation and frequent bowel movements. Because of the severity and high incidence of these problems, the LARS score was developed. The aim of the study in **chapter 6** was to validate the Dutch translation of the LARS score in a population of Dutch rectal cancer patients who underwent a low anterior resection.

The original Danish version of the LARS score was translated to English and subsequently to Dutch. Dutch patients who underwent a low anterior resection for rectal cancer received the LARS score questionnaire, an extra single QoL question and the EORTC QLQ-C30 questionnaire. A subgroup of patients received the LARS score twice to assess the test-retest reliability. In this study 165 patients were included in the analyses, identified in six participating centres. The response rate was 62.0%. The percentage of patients who reported 'major LARS' was 59.4%. There was a high proportion of patients with a perfect or moderate fit between QoL category and LARS score, which makes the LARS score a good tool to assess bowel dysfunction. The LARS score was able to discriminate between patient with(out) neoadjuvant radiotherapy, between total and partial mesorectal excision (TME vs. PME) and between age groups. Besides, the reliability of the LARS score was good, with an interclass correlation coefficient of 0.79. This study showed that the Dutch version of the LARS score has good psychometric properties and is therefore considered to be a valid tool for assessing LARS in Dutch rectal cancer patients.

Part III – costs

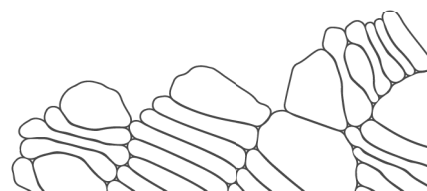
In **chapter 7** we discussed the hospital costs and oncological outcome of the new treatment strategy in locally advanced rectal cancer, in which patients with a clinical complete response after chemoradiotherapy are treated by a watch-and-wait-policy and patients with no clinical complete response are treated with surgery.

Hospital costs were divided in five groups: costs of primary TME surgery; costs of adjuvant chemotherapy; costs of examinations; costs of additional surgery; and costs of treatment of regrowth/metastasis. The mean costs per patients in the first two years were €6.713 in the W&W subgroup and €17.294 in the TME-subgroup. The overall survival was good in both groups, the W&W- and TME group respectively. Moreover, the new treatment strategy, where patient with a cCR are treated in a W&W-policy, and patients with an incomplete response were treated with TME surgery, is likely to be (cost)saving.



Chapter 10

Nederlandse samenvatting



Nederlandse samenvatting

Patiënten met een stadium III rectumcarcinoom worden voorbehandeld met langdurige chemoradiatie (CRT) gevolgd door een wachtperiode en vervolgens chirurgie. Bij 10 tot 20% van de rectumcarcinoompatiënten die behandeld worden met CRT, zorgt dit voor een pathologisch complete respons in het operatiepreparaat. Patiënten met een klinisch complete respons (cCR) kunnen behandeld worden met een orgaansparende behandeling in plaats van chirurgie. In zo'n orgaansparende behandeling, het watch-and-wait beleid (W&W), worden patiënten frequent gecontroleerd in plaats van een operatie. In de huidige literatuur laten diverse onderzoeken zien dat de oncologische resultaten van dit W&W-beleid goed zijn. Echter zijn er nog meerdere vragen rondom de W&W-behandeling onbeantwoord. In dit proefschrift zullen verschillende van deze vragen beantwoord worden.

De doelen van deze thesis zijn: **(hoofdstuk 2)** evalueren of het oncologisch veilig is de wachtperiode te verlengen na CRT om zo het aantal patiënten dat geïncubeerd kan worden in een W&W beleid te vergroten; **(hoofdstuk 3)** het evalueren van de diagnostische waarde van follow-up MRI voor het herkennen van lokale recidieven van het rectumcarcinoom na behandeling met transanale endoscopische microchirurgie (TEM); **(hoofdstuk 4)** het vergelijken van de kwaliteit van leven tussen W&W patiënten en patiënten die behandeld zijn met CRT en chirurgie; **(hoofdstuk 5)** het bepalen van de impact van CRT op de anorectale functie van W&W patiënten; **(hoofdstuk 6)** het valideren van de Nederlandse vertaling van de LARS-score in een groep van Nederlandse patiënten met een rectumcarcinoom, en **(hoofdstuk 7)** het bepalen van de ziekenhuiskosten en de oncologische uitkomsten van de behandeling van het rectumcarcinoom in een W&W en een TME subgroep (standaard behandeling).

Deel I – patiëntselectie en follow-up

Door de toenemende kennis over de W&W-behandeling en de daarbij behorende goede oncologische resultaten, is er steeds meer interesse in een orgaansparende optie. Hierdoor zijn er steeds meer patiënten die na de behandeling met CRT in aanmerking willen komen voor een W&W-behandeling, onafhankelijk van de respons. Waarbij eerder alleen patiënten met een cCR in aanmerking kwamen voor een W&W-behandeling, wordt er nu ook gekeken of er bij patiënten die nog geen volledig complete respons hebben (in het Engels,

near complete response (nCR)) een mogelijkheid bestaat tot het ondergaan van een W&W-behandeling. Patiënten met een nCR hebben drie opties: (1) een chirurgische ingreep (TME); (2) behandeling met een lokale excisie (bijvoorbeeld een TEM); of (3) het verlengen van de observatieperiode. Door het verlengen van de standaard wachttijd (8-10 weken) met nog een extra 6 tot 12 weken, kunnen patiënten met een nCR een cCR ontwikkelen. In **hoofdstuk 2** hebben we onderzocht of het verlengen van de observatieperiode bij patiënten met een near cCR leidt tot een verslechterde oncologische uitkomst. We volgden 170 patiënten, waarvan er 102 een cCR hadden na het eerste herbeoordelingsmoment na CRT. Deze patiënten werden direct geïnccludeerd in de W&W-behandeling (W&W1). Van de 68 patiënten met een nCR, waren er 19 patiënten die een TEM-operatie ondergingen en 49 patiënten die kozen voor een tweede herbeoordeling na 6 tot 12 weken. 44/49 (90%) van deze patiënten hadden een cCR bij de tweede herbeoordeling en werden geïnccludeerd in de W&W-behandeling (W&W2). De patiënten in de W&W2 hadden een niet-significante stijging van de kans op lokale teruggroei van de tumor zonder dat dit invloed had op de overleving. Concluderend lijkt het veilig om de observatieperiode na CRT te verlengen bij patiënten met een nCR, in plaats van direct over te gaan op een chirurgische behandeling.

Een transanale endorectale microchirurgische procedure (TEM-operatie) wordt gebruikt bij patiënten met benigne adenomen of een vroeg stadium rectumcarcinoom, zoals bijvoorbeeld een T1sm1 tumor. De afgelopen jaren wordt TEM ook gebruikt als een alternatief voor een TME bij patiënten die nog een kleine resttumor hebben na behandeling met neoadjuvante CRT. Dit is in lijn met de groeiende interesse voor orgaansparende behandeling na neoadjuvante behandeling voor het rectumcarcinoom. Door deze nieuwe indicatie voor TEM, is het belangrijk dat we de patiënten goed kunnen opvolgen om te bepalen wat de lokale status is na de TEM procedure. Met name het opsporen van lumenale en klierrecidieven is hierbij van belang. Daarom werd er in **hoofdstuk 3** gekeken naar de diagnostische waarde van MRI in de follow-up van rectumcarcinoom patiënten die behandeld zijn met een TEM. Twee ervaren radiologen evalueerden 293 MRI's van 81 patiënten die TEM ondergingen. Achttien patiënten ontwikkelden een lokaal recidief. Areas under the curve (AUC) en reproduceerbaarheid waren gemiddeld tot goed voor het identificeren van recidieven. Daarnaast wordt deze identificatie steeds beter tijdens de follow-up. We concludeerden dat follow-up door middel van MRI na behandeling met TEM voor patiënten met een rectumcarcinoom een goede uitvoerbare optie is.

Deel II – kwaliteit van leven en functionele uitkomsten

Behalve oncologische uitkomsten is ook de kwaliteit van leven van patiënten belangrijk voor een nieuwe behandeling. In **hoofdstuk 4** werd de kwaliteit van leven van W&W-patiënten vergeleken met de kwaliteit van leven van patiënten die de standaard behandeling hadden ondergaan (chemoradiatie en chirurgie). Belangrijk bij een W&W-behandeling is het verbeteren van de kwaliteit van leven, vergeleken met de standaard behandeling, met tevens het behoud van een goede oncologische uitkomst. In de studie in hoofdstuk 4 worden twee groepen met elkaar vergeleken: 41 patiënten volgen een W&W-beleid en 41 patiënten waren behandeld met CRT en TME. Patiënten werden gematched op basis van geslacht, leeftijd, tumorstadium en tumorhoogte. Voor inclusie in deze studie moesten patiënten ziektevrij zijn en minimaal 2 jaar in follow-up van de W&W-behandeling zitten. De kwaliteit van leven werd gemeten aan de hand van gevalideerde vragenlijsten. Algemene gezondheid werd getest door middel van de SF-36 en EORTC-QLQ-C30. Ziekte-specifieke kwaliteit van leven werd bepaald door middel van de EORTC-QLQ-CR38 vragenlijst. De Vaizey- en LARS-score werden gebruikt om defecatieproblemen vast te stellen. De IIEF en FSFI werden gebruikt om seksuele problemen op te sporen en de IPSS voor het bepalen van urinaire dysfunctie. Patiënten in de W&W-behandeling hadden een betere kwaliteit van leven op bijna alle domeinen, vergeleken met patiënten die behandeld werden met CRT en TME. Echter zorgt CRT alleen, zoals in het geval van een W&W-behandeling, ook voor bijwerkingen op de lange termijn, want een derde van de patiënten in de W&W-behandeling geeft ernstige LARS-symptomen aan.

Nu we uit hoofdstuk 4 weten dat chemoradiotherapie bij een rectumcarcinoom kan leiden tot defecatieproblemen, is de vraag of er een relatie is tussen de incidentie en ernst deze anorectale dysfunctie en de dosis van de radiotherapie op het rectum of de anus. Bij patiënten met een rectumcarcinoom is het normaliter moeilijk te bepalen of de klachten die optreden na de behandeling worden veroorzaakt door de neoadjuvante behandeling (chemoradiatie) of de chirurgische behandeling. In **hoofdstuk 5** werd onderzocht wat de lange termijn anorectale functie is van patiënten in het watch-and-wait beleid. Dit is onderzocht door de anorectale functie te meten aan de hand van anorectale manometrie en vragenlijsten (LARS en Vaizey). Tevens hebben we gekeken naar de relatie tussen de anorectale functie en de radiotherapeutische dosis op het rectum of op het anale sfincter complex. Drieëndertig patiënten werden

geïnccludeerd in deze studie met een mediane follow-up duur van 37 maanden. De resultaten van deze studie lieten zien dat er een relatie lijkt te zijn tussen de D_{\max} , $V_{30\text{Gy}}$, $V_{35\text{Gy}}$, $V_{40\text{Gy}}$ van het anale sfincter complex en de Vaizey score, al zijn ze deze niet statistisch significant. Ook is er een relatie tussen D_{mean} van het anale sfincter complex en de LARS score. De meest frequent genoemde klachten bij W&W-patiënten zijn clustering van defecatie en fecale urgentie. Er werd geen relaties gevonden tussen de dosimetrische parameters en de anorectale sensorische functies via de manometrie (first sensation (FS), first urge to defecate (FUTD), en maximal tolerable volume (MTV)). Alle dosimetrische parameters van het anale sphincter complex, behalve de $V_{50\text{Gy}}$ zijn positief gecorreleerd met mean squeeze pressure (MSP). Echter moeten de resultaten van deze studie voorzichtig geïnterpreteerd worden. De analyses zijn gebaseerd op een kleine groep patiënten, waardoor het onmogelijk was om subgroep analyses uit te voeren. Er was alleen data bekend van één enkel tijdstip en er is nog geen specifieke vragenlijst voor patiënten in een W&W-beleid. Maar ondanks deze limitaties, is dit de eerste studie die kijkt naar de specifieke effecten van chemoradiatie op de anorectale functie van patiënten met een rectumcarcinoom. Zeker met de huidige verandering in beleid naar het geven van (chemo)radiatie of een radiotherapie boost met de intentie om orgaansparend te behandelen, is het belangrijk om meer inzicht te krijgen in het mechanisme van anorectale functie vermindering na radiotherapie. Dit zou kunnen leiden tot het minimaliseren van de impact van radiotherapie op de anorectale functie, door bijvoorbeeld dosisreductie of het aanpassen van bestralingsvelden.

Patiënten met een rectumcarcinoom hebben minder recidieven en een betere oncologische uitkomst, doordat we eerder de ziekte kunnen diagnosticeren en door de verbetering van de behandeling in de afgelopen decennia. Maar deze betere overleving heeft ook nadelen. De meeste patiënten worden behandeld met sfincter besparende chirurgie, de low anterior resectie (LAR). 50 tot 90% van de patiënten die een LAR ondergaan hebben een zekere vorm van darmproblematiek. We noemen dit het Low Anterior Resectie Syndroom (LARS). Door de ernst en de hoge incidentie van deze problemen, werd de LARS score ontwikkeld. Het doel van de studie in **hoofdstuk 6** was het ontwikkelen en valideren van de Nederlandse vertaling van de LARS score in een populatie van Nederlandse patiënten met een rectumcarcinoom. De originele Deense versie van de LARS score werd eerst vertaald in het Engels en vervolgens in het Nederlands. Patiënten die een LAR ondergingen ontvingen de LARS score, een

extra kwaliteit van leven vraag en de EORTC QLQ-C30 vragenlijst. Een subgroep van de patiënten ontving de vragenlijst tweemaal, om de test-retest betrouwbaarheid te bepalen. In deze studie werden 165 patiënten geïncludeerd, geïdentificeerd in zes deelnemende centra. De responsratio was 62%. 59.4% van de patiënten had 'major' LARS. Een groot deel van de patiënten had een perfect of een moderate fit tussen de LARS score en de kwaliteit van leven categorie. De LARS score kon daarnaast ook een onderscheid maken tussen groepen patiënten die verschilde in neoadjuvante behandeling met radiotherapie, die verschilde in type operatie of verschilde in leeftijd. Daarnaast bleek de LARS score ook betrouwbaar te zijn met een interclass correlatie coëfficiënt van 0.79. Samenvattend liet deze studie dus zien dat de Nederlandse versie van de LARS score een valide instrument is om LARS te beoordelen van Nederlandse patiënten met een rectumcarcinoom.

Deel III – kosten

In het laatste hoofdstuk, **hoofdstuk 7**, bespreken we de ziekenhuiskosten en oncologische uitkomsten van deze nieuwe behandelstrategie bij patiënten met een lokaal uitgebreid rectumcarcinoom, waarbij patiënten met een klinisch complete respons na chemoradiotherapie worden behandeld in een watch-and-wait beleid, en patiënten met residuale tumor worden behandeld met chirurgie. De ziekenhuiskosten werden ingedeeld in vijf groepen: kosten voor de primaire chirurgie; kosten voor adjuvante chemotherapie; kosten voor diagnostiek; kosten voor extra chirurgie en kosten voor de behandeling van een recidief of metastasen. De gemiddelde kosten per patiënt zijn in de eerste twee jaar €6.713 voor patiënten in de W&W subgroep en €17.108 voor patiënten in de TME subgroep. Tevens was de overleving in beide subgroepen goed en vergelijkbaar met de huidige literatuur. Concluderend kunnen we dan ook zeggen dat deze behandelstrategie waarin patiënten met een klinisch complete respons worden behandeld volgens de W&W strategie en patiënten met resttumor worden behandeld met chirurgie, kostenbesparend lijkt te zijn.

